

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-255669

(43)公開日 平成9年(1997)9月30日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/54			C 0 7 D 277/54	
A 6 1 K 31/425	ABA		A 6 1 K 31/425	ABA
	ABF			ABF
	ABG			ABG
	ACD			ACD

審査請求 未請求 請求項の数3 書面 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-103104

(22)出願日 平成8年(1996)3月22日

(71)出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72)発明者 久保 順一

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内

(72)発明者 米村 圭史

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内

(72)発明者 迎 瑞恵

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 佐伯 憲生

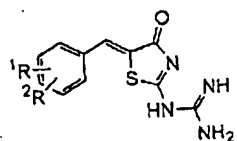
(54)【発明の名称】 新規なベンジリデン誘導体

(57)【要約】

【課題】 本発明は、アレルギー反応抑制作用を有し、特にI型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用を有する新規なベンジリデン誘導体またはその塩を提供する。

【解決手段】 本発明は、一般式 (I)

【化1】



(I)

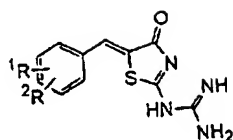
(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアルケニル基、又は、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって1個以上の酸素原子で置換されてもよい低級アルキレン鎖を意味する。)で表されるべ

ンジリデン誘導体またはその塩に関する。また、本発明のベンジリデン誘導体又はその塩は、アレルギー反応抑制作用を有し、特にI型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用を有する医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(1)

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアルケニル基、又は、 $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって1個以上の酸素原子で置換されてもよい低級アルキレン鎖を意味する。) で表されるベンジリデン誘導体またはその塩。

【請求項2】 一般式(1)

【化1】 (式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアルケニル基、又は、 $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって1個以上の酸素原子で置換されてもよい低級アルキレン鎖を意味する。) で表されるベンジリデン誘導体またはその塩からなる抗アレルギー剤。

【請求項3】 請求項1に記載のベンジリデン誘導体又はその塩を含有してなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、アレルギー反応抑制作用を有し、特にI型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用を有する、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息等のアレルギーに対する予防・治療剤として、又は、慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患の予防・治療剤として有用である新規なベンジリデン誘導体またはその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 ベンジリデン誘導体に関して、グアニジン基を有するベンジリデン誘導体は、Bioorg. Med. Chem. Lett., 3(8)1729-1734(1993)、J. Med. Chem., 37(2)322-328(1994)および特開平4-221371に5-リボキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼまたはこれらの両者に対する阻害活性を有することが報告されている。しかしながら、これら化合物はフェニル基部分が3,5-ジ(t-ブチル)-4-フェノールという立体障害の大きなフェノール誘導体に特定されている。さらに、これらの化合物は5-リボキシゲナー

ゼ及びシクロオキシゲナーゼに対する阻害活性を有する抗炎症剤としての利用が開示されているのみである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 従来の抗アレルギー剤は、I型アレルギー反応抑制が主であり、即時型のアレルギー疾患に用いられてきた。それらの治療剤としては、ステロイド剤や免疫抑制剤が用いられているが、強力な副作用のため使用が制限され、安全性の面で十分な薬剤とは言い難いものである。本発明の新規なベンジリデン誘導体は、アレルギー反応抑制作用を有し、特にI型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用を有するため、即時型、遅延型両方のアレルギー疾患に利用できる。また、IV型アレルギー反応抑制作用は、アトピー性皮膚炎等の自己免疫疾患の発症に深く関与していると考えられている。

【0004】

【課題を解決するための手段】 そこで本発明者らは、優れたアレルギー反応抑制作用を有し、特にI型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用を併せ持ち、しかも副作用の少ない薬物を開発することを目的とし鋭意研究を重ねたところ、立体障害の少ないフェニル環を有するベンジリデン誘導体が所期の目的を達成することを見い出し、本発明を完成させた。本発明のベンジリデン誘導体は下記一般式(1)

【0005】

【化1】

【0006】 (式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアルケニル基、又は、 $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって1個以上の酸素原子で置換されてもよい低級アルキレン鎖を意味する。) で表されるベンジリデン誘導体またはその塩に関するものである。上記一般式(1)における置換基 $R^1$  又は $R^2$  について具体的に説明する。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基としては、直鎖又は分枝した炭素数1~10個のもの、好ましくは炭素数1~6個のものが挙げられ、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル基等である。これらの低級アルキル基は前記したハロゲン原子の1個又は2個以上で置換されていてもよく、例えば、1個又は2個以上のフッ素原子や塩素原子で置換された低級アルキル基、より具体的にはトリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基等が挙げられる。低級アルケニル基としては、直鎖又は分枝した不飽和の炭素数2~10個のもの、好ましくは炭素数3~8個のものが挙げられ、例えば、アリル、1-ブテニル、2-ブテ

ニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル基等である。低級アルコキシ基としては、前記した低級アルキル基を有するものが挙げられ、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*iso*-ブトキシ、*t*-ブトキシ基等である。低級アルコシカルボニル基としては、前記した低級アルキル基を有するものが挙げられ、例えば、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*iso*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等である。低級アルキルカルボニルオキシ基としては、前記した低級アルキル基を有するものが挙げられ、例えば、アセトキシ基、エチルカルボニルオキシ基等が挙げられる。低級アルコシカルボニルアルケニル基としては、前述した低級アルキル基を有する低級アルコシカルボニル基で置換された前述した低級アルケニル基が挙げられ、これらの置換位置には特に制限はなく、例えば、エトキシカルボニルプロペニル基、4-メトキシカルボニル-1-ブテニル基、4-エトキシカルボニル-1-ブテニル基等が挙げられる。 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって1個以上の酸素原子で置換されてもよい低級アルキレン鎖としては、炭素数3から10個、好ましくは3から5個の直鎖又は分枝したアルキレン鎖であり、当該アルキレン鎖の炭素原子の1個以上、好ましくは2個以上が酸素原子で置換されていてよい。例えば、プロピレン基、ブチレン基、

メチレンジオキシ基等があり、好ましくはメチレンジオキシ基を挙げることができる。

【0007】また、本発明の塩類としては、有機酸塩、無機酸塩、金属塩等を使用することができる。これらの塩類としては、医薬として許容される塩類が好ましい。本発明の塩類としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩またはマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩である。塩基付加塩としては、アンモニア、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム等の水酸化物、炭酸塩および重炭酸塩等であるが、これらに限定されるものではない。

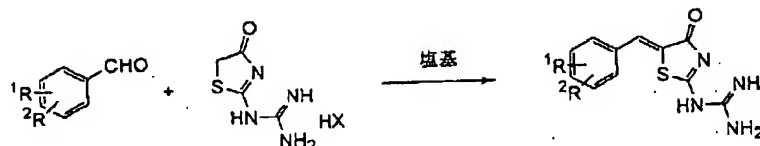
【0008】本発明の化合物は、チアゾロン環に結合する二重結合に対してシス体とトランス体が存在する。これらのいずれであってもよいが、シス体（Z体）が好ましい。また、不斉炭素を有する場合には、ラセミ体であっても、光学活性体であってもよい。本発明の化合物は、溶媒和物、特に水和物の形態で使用することもできる。

【0009】本発明の化合物は下記の製造法に準じて収率良く得ることができるが、本発明の範囲がこれらに限定されるものではない。

【0010】

【化2】

（注：反応式1が入ります。）



【0011】（式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じ意味を有し、Xはハロゲン原子を意味する。）

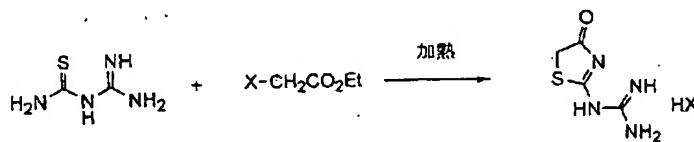
一般式（I）で表される化合物は、反応式1に示すように一般式（II）で表される置換ベンズアルデヒドと、一般式（III）で表される化合物とのアルドール縮合により製造できる。すなわち、一般式（II）で表される置換ベンズアルデヒドと一般式（III）で表される化合物を、例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、酢酸またはこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中で、酢酸ナト

リウム、酢酸カリウム、酢酸アンモニウム、ピペリジン、モルホリン、ピリジン等の塩基の存在下、0℃以上、好ましくは0～300℃、より好ましくは0℃～使用溶媒の沸点で1～24時間反応することにより、一般式（I）で表される化合物を得ることができる。また、出発原料として用いられる前記一般式（III）で表される化合物は、次の反応式2に示すように、

【0012】

【化3】

（注：反応式2が入ります。）



【0013】（式中、Xはハロゲン原子を意味する。）  
Org. Synth., III, 751 (1955) に

記載されている方法に準じて製造できる。

【0014】また、本発明は、一般式（I）

【0015】

【化1】

【0016】（式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルアルケニル基、又は、 $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって1個以上の酸素原子で置換されてもよい低級アルキレン鎖を意味する。）で表されるベンジリデン誘導体またはその医学的に許容される塩を含有してなる医薬組成物にも関する。本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含有することができる。本発明の医薬組成物は、アレルギー反応抑制作用を有し、特にI型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用を有し、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、感染アレルギー、ツベルクリン反応、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息等のアレルギーに対する予防・治療剤として、また、慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患の予防・治療剤として有用である。したがって、本発明は一般式（I）で表されるベンジリデン誘導体またはその医学的に許容される塩からなる抗アレルギー剤にも関する。一般式（I）で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩を医薬として用いる場合の、投与量は、投与対象の症状、年齢、性別性別、体重又は投与方法等によって異なり、状況に応じて適宜決定されるが、例えば、成人に対して経口投与する場合には、一般式（I）で表される化合物またはその塩を、通常、1回量1～1000mg、好ましくは10～500mg程度として、1日約1～数回程度投与する。投与方法は特に制限はないが、通常全身的または局所的に、経口または非経口的に安定に投与することができる。

【0017】本発明の医薬組成物は、公知の賦形剤等とともに、常用されている方法により、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、座剤、注射剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、貼付剤（硬膏剤、湿布剤、リザーバー型貼付剤）、エアゾール剤等、必要に応じた剤型にすることができる。例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、デンプン類、結晶セルロース、無水ケイ酸、リン酸カルシウム等を、結合剤としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等を、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等を、滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩等を使用することができる。これらの他に、さらに必要に応じて、製剤用として通常用いられる湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤または保存剤等を加えることもできる。また、錠剤や顆粒剤等の製剤造形後に他の製剤添加物を用いて加工（例えばフィルムコート、糖衣）を施すこともできる。コーティング材料に着色剤、着香剤及び加工助剤等のその他の添加剤を含

有させることもできる。

【0018】

【実施例】以下に参考例および実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

参考例

N-（4，5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル）グアニジン塩酸塩

グアニルチオ尿素10gとクロロ酢酸エチル10.9gをエタノール100mlに溶解し、攪拌下3時間還流させた。冷却後、析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄することによりN-（4，5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル）グアニジン塩酸塩11.5g（収率70%）を得た。融点240℃（分解）

【0019】実施例1

（Z）-N-（5-フェニルメチレン-4，5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル）グアニジン  
ベンズアルデヒド1.1g、N-（4，5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル）グアニジン塩酸塩2gおよび酢酸ナトリウム2.95gを酢酸10mlに溶解し、80℃で1時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水に注ぎ、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、水洗、乾燥した後エタノールからの再結晶により（Z）-N-（5-フェニルメチレン-4，5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル）グアニジン1.1g（収率43%）を得た。

融点 264℃（分解）

元素分析  $C_{11}H_{10}N_4OS \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 50.68 H 4.48 N 2

1.49

実測値 C 50.72 H 4.53 N 2

1.61

$^1H$ -NMR（DMSO- $d_6$ ） 7.33～7.59（m，6H，ArH，olefin），7.79～8.80（brs，4H，-NH）

【0020】以下、参考例および実施例の方法に準じて実施例2～17の化合物を得た。

実施例2

（Z）-N-〔5-（4-メチルフェニルメチレン）-4，5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル〕グアニジン

収率 58%

融点 279～283℃（分解）

元素分析  $C_{12}H_{12}N_4OS \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 52.46 H 4.99 N 2

0.39

実測値 C 52.32 H 4.71 N 2

0.25

$^1H$ -NMR（DMSO- $d_6$ ） 2.34（s，3H，-CH<sub>3</sub>），7.29（d，2H，J=8.10H

z, ArH) 7.45 (d, 2H, J=8.10Hz, ArH) 7.54 (s, 1H, olefin) 7.82~8.64 (brs, 4H, -NH)

#### 【0021】実施例3

(Z)-N-{5-(4'-イソプロピルフェニルメチレン)-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 27%

融点 268~271℃ (分解)

元素分析  $C_{14}H_{16}N_4OS \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 55.54 H 5.86 N 18.50

実測値 C 55.34 H 5.72 N 18.46

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.20 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.48~2.51 (m, 1H, -CH (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.34~7.54 (m, 5H, ArH, olefin), 7.60~8.68 (brs, 4H, -NH)

#### 【0022】実施例4

(Z)-N-{5-(4'-クロロフェニルメチレン)-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 61%

融点 287~290℃ (分解)

元素分析  $C_{11}H_9N_4OSC1 \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 44.76 H 3.62 N 18.98

実測値 C 44.52 H 3.51 N 18.85

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.53~7.60 (m, 5H, ArH, olefin), 7.76~8.80 (brs, 4H, -NH)

#### 【0023】実施例5

(Z)-N-{5-(4'-ヒドロキシフェニルメチレン)-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 18%

融点 273℃ (分解)

元素分析  $C_{11}H_{10}N_4O_2S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 47.75 H 4.23 N 20.24

実測値 C 47.61 H 4.15 N 20.32

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 6.86~6.91 (m, 2H, ArH), 7.38~7.43 (m, 2H, ArH), 7.49 (s, 1H, olefin), 6.92~8.60 (brs, 4H, -NH), 9.92 (s, 1H, -OH)

#### 【0024】実施例6

(Z)-N-{5-(4'-メトキシフェニルメチレン)-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 50%

融点 264~267℃ (分解)

元素分析  $C_{12}H_{12}N_4O_2S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 49.58 H 4.72 N 19.27

実測値 C 49.30 H 4.54 N 19.25

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 3.81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 7.06 (d, 2H, J=8.90Hz, ArH), 7.52 (d, 2H, J=8.90Hz, ArH), 7.54 (s, 1H, olefin), 7.63~8.82 (brs, 4H, -NH)

#### 【0025】実施例7

(Z)-N-{5-(4'-アセトキシフェニルメチレン)-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 29%

融点 235℃ (分解)

元素分析  $C_{13}H_{12}N_4O_3S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 48.99 H 4.30 N 17.58

実測値 C 48.84 H 4.13 N 17.48

$^1H$ -NMR 2.28 (s, 3H, -OOCCH<sub>3</sub>), 7.26 (d, 2H, J=8.64Hz, ArH), (DMSO- $d_6$ ) 7.58 (s, 1H, olefin), 7.61 (d, 2H, J=8.64Hz, ArH), 7.39~8.40 (brs, 4H, -NH)

#### 【0026】実施例8

(Z)-N-{5-(4'-メトキシカルボニルフェニルメチレン)-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 66%

融点 282~285℃ (分解)

元素分析  $C_{13}H_{12}N_4O_3S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 48.99 H 4.30 N 17.58

実測値 C 48.75 H 3.22 N 17.56

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 3.87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 7.61 (s, 1H, olefin), 7.69 (d, 2H, J=8.37Hz, ArH), 8.04 (d, 2H, J=8.37Hz, ArH), 7.25~8.52 (brs, 4H, -NH)

#### 【0027】実施例9

(Z)-N-{5-[4'-(E)-エトキシカルボニ  
ルプロペニルフェニルメチレン]-4, 5-ジヒドロ  
4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 35%

融点 255°C (分解)

元素分析  $C_{17}H_{18}N_4O_3S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 54.77 H 5.30 N 15.03

実測値 C 54.50 H 5.12 N 14.91

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.28 (t, 3H,  $J=7.02$  Hz,  $-OCH_2CH_3$ ), 2.09 (s, 3H,  $-CH_3$ ); 4.22 (q, 2H,  $J=7.02$  Hz,  $-OCH_2CH_3$ ), 7.57~7.65 (m, 6H, ArH, olefin), 7.26~8.40 (brs, 4H, -NH)

【0028】実施例10

(Z)-N-{5-(3'-トリフルオロメチルフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 62%

融点 248~251°C (分解)

元素分析  $C_{12}H_9N_4OSF_3 \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 43.85 H 3.25 N 17.04

実測値 C 43.74 H 3.07 N 17.14

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.66 (s, 1H, olefin), 7.72~7.89 (m, 4H, ArH), 7.15~8.60 (brs, 4H, -NH)

【0029】実施例11

(Z)-N-{5-(2', 4'-ジクロロフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 70%

融点 294~298°C (分解)

元素分析  $C_{11}H_8N_4OSCl_2 \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 40.09 H 2.94 N 16.99

実測値 C 40.26 H 2.82 N 16.84

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.73 (s, 1H, olefin), 7.55~7.63 (m, 3H, ArH), 7.89~8.72 (brs, 4H, -NH)

【0030】実施例12

(Z)-N-{5-(3', 4'-ジヒドロキシフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 32%

融点 >300°C (分解)

元素分析  $C_{11}H_{10}N_4O_3S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 45.14 H 3.99 N 20.77

実測値 C 45.33 H 3.76 N 20.61

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 6.82~6.99 (m, 3H, ArH), 7.40 (s, 1H, olefin), 7.60~8.72 (brs, 4H, -NH), 9.27 (brs, 2H, -OH)

【0031】実施例13

(Z)-N-{5-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 30%

融点 277°C (分解)

元素分析  $C_{12}H_{12}N_4O_3S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 49.31 H 4.14 N 19.17

実測値 C 49.25 H 4.09 N 19.23

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 3.82 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 6.87~7.15 (m, 3H, ArH), 7.50 (s, 1H, olefin), 7.23~8.30 (brs, 4H, -NH), 9.50 (s, 1H, -OH)

【0032】実施例14

(Z)-N-{5-(3'-ヒドロキシ-4'-メトキシフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 48%

融点 263~277°C (分解)

元素分析  $C_{12}H_{12}N_4O_3S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 49.31 H 4.14 N 19.17

実測値 C 49.57 H 4.34 N 19.04

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 3.82 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 7.02 (s, 3H, ArH), 7.44 (s, 1H, olefin), 7.70~8.75 (brs, 4H, -NH), 9.18 (s, 1H, -OH)

【0033】実施例15

(Z)-N-{5-(3', 4'-ジメトキシフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-2-チアゾリル} グアニジン

収率 42%

融点 273~276°C (分解)

元素分析  $C_{13}H_{14}N_4O_3S \cdot 0.8H_2O$

計算値 C 48.68 H 4.90 N 1  
7.47

実測値 C 48.94 H 4.77 N 1  
7.58

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.21 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $-\text{OC}$   
 $\text{H}_3$ ), 7.06~7.17 (m, 3H, ArH),  
7.54 (s, 1H, olefin), 7.64~8.  
70 (brs, 4H,  $-\text{NH}$ )

#### 【0034】実施例16

(Z)-N-{5-(3', 4'-メチレンジオキシフ  
フェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-2  
-チアゾリル} グアニジン

収率 41%

融点 266~270℃ (分解)

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$

計算値 C 47.30 H 3.84 N 1  
8.39

実測値 C 47.53 H 3.95 N 1  
8.41

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.91 (s, 2  
H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 6.09 (s, 1H, Ar  
H), 7.02~7.13 (m, 2H, ArH), 7.  
50 (s, 1H, olefin), 7.60~8.70  
(brs, 4H,  $-\text{NH}$ )

#### 【0035】実施例17

(Z)-N-{5-(4'-アセトキシ-3'-メトキ  
シフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ  
-2-チアゾリル} グアニジン

収率 21%

融点 147℃ (分解)

元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$

計算値 C 48.21 H 4.51 N 1  
6.06

実測値 C 48.10 H 4.42 N 1  
5.91

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.83 (s, 3  
H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $-\text{OOCCH}$   
 $_3$ ), 6.55~7.72 (m, 4H, ArH, ole  
fin), 7.32~8.50 (brs, 4H,  $-\text{N}$   
H)

#### 【0036】実施例18

(Z)-N-{5-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキ  
シフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ  
-2-チアゾリル} グアニジン塩酸塩

(Z)-N-{5-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキ  
シフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ  
-2-チアゾリル} グアニジン1gのテトラヒドロフラン  
100ml溶液を、エーテル性塩化水素で処理した。

溶媒を除去した後、メタノールからの再結晶により、

(Z)-N-{5-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキ  
シフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ  
-2-チアゾリル} グアニジン塩酸塩0.95g (収率  
89%)を得た。

融点 246℃ (分解)

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$

計算値 C 43.84 H 3.99 N 1  
7.04

実測値 C 44.00 H 4.03 N 1  
7.18

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.83 (s, 3  
H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.99~7.21 (m, 3H, Ar  
H), 7.74 (s, 1H, olefin), 8.6  
9 (brs, 5H,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}$ )

【0037】以下、実施例18の方法と同様にして実施  
例19, 20の化合物を得た。

#### 実施例19

(Z)-N-{5-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキ  
シフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ  
-2-チアゾリル} グアニジン メタンスルホン酸塩

収率 86%

融点 169~172℃ (分解)

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$

計算値 C 40.19 H 4.15 N 1  
4.42

実測値 C 40.10 H 4.32 N 1  
4.51

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.80 (s, 3  
H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.95~7.21 (m, 3H, Ar  
H), 7.74 (s, 1H, olefin), 8.4  
9 (brs, 5H,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}$ )

#### 【0038】実施例20

(Z)-N-{5-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキ  
シフェニルメチレン)-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ  
-2-チアゾリル} グアニジン ナトリウム塩

収率 82%

融点 >300℃ (分解)

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{Na}$

計算値 C 45.71 H 3.84 N 1  
7.77

実測値 C 45.60 H 3.92 N 1  
7.51

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.65 (s, 3  
H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.23~6.87 (m, 3H, Ar  
H), 7.36 (s, 1H, olefin), 7.7  
6 (brs, 4H,  $-\text{NH}$ )

【0039】次に、本発明の化合物のI型アレルギーお  
よびIV型アレルギーに対する効果を有することについ  
て、薬理試験例および薬理データを示す。

#### 【0040】試験例1

実験方法 (a)

ラット腹腔マスト細胞からのコンパウンド48/80誘発ヒスタミン遊離反応試験

Wistar系ラットから腹腔細胞浮遊液を得た。その浮遊液を37℃で4時間インキュベートした後、コンパウンド48/80溶液を添加して反応を惹起し、10分間の反応中に遊離したヒスタミン量を測定した。なお、

発明化合物はDMSO溶液に $1 \times 10^{-7}$ Mあるいは $1 \times 10^{-6}$ Mとなるように溶解し、反応惹起3分前に腹腔細胞浮遊液に添加した。抑制率(%)は下記の計算式により算出した。

【0041】

【数1】

(対照群ヒスタミン遊離量 - 検体群ヒスタミン遊離量)

$$\text{抑制率} = \frac{\quad}{\quad} \times 100$$

(%)

(対照群ヒスタミン遊離量)

【0042】試験例2

実験方法 (b)

抗ヒスタミン作用

32℃に保ったタイロッド (Tyrode) 液中に Hartley 系モルモットの回腸を懸垂し、ヒスタミン (純濃度 $10^{-7}$  g/ml) を添加して回腸の収縮を測

定した。なお、発明化合物はDMSO溶液に $1 \times 10^{-6}$ Mとなるように溶解し、反応惹起1分前にTyrode液に添加した。抑制率(%)は下記の計算式により算出した。

【0043】

【数2】

(対照群の収縮 - 検体群の収縮)

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\quad}{\quad} \times 100$$

(対照群の収縮)

【0044】試験例3

実験方法 (c)

マウス混合リンパ球反応

マイトマイシンC処理したBalb/Cマウスの脾細胞とDBA2マウスの脾細胞を用い、4日間混合培養後にBrdUの取り込み量をELISAにて測定した。な

お、発明化合物はDMSO溶液に $1 \times 10^{-6}$ Mあるいは $3 \times 10^{-6}$ Mとなるように溶解し、混合培養開始と同時に培養液に添加した。抑制率(%)は下記の計算式により算出した。

【0045】

【数3】

(対照群の増殖 - 検体群の増殖)

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\quad}{\quad} \times 100$$

(対照群の増殖)

【0046】試験例4

実験方法 (d)

マウス塩化ピクリル誘発遅延型過敏反応

Balb/Cマウスに塩化ピクリルを皮下投与して感作し、さらに7日後に耳介に塩化ピクリルを塗布して反応を惹起した。24時間後の耳介の厚さを測定し、反応

惹起前の厚さを差し引いて膨張とした。なお、発明化合物は0.5%CMC-Naに10mg/kgとなるように懸濁し、反応惹起直前と16時間後に経口投与した。抑制率(%)は下記の掲載式により算出した。

【0047】

【数4】

(対照群の腫脹 - 検体群の腫脹)

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\quad}{\quad} \times 100$$

(対照群の腫脹)

【0048】上記実験方法 (a) ~ (d) で得られた結果を下記の表1に示す。

【0049】

【表1】



被検物質 (本発明 化合物)	実験方法(a)	実験方法(b)	実験方法(c)	実験方法(d)
	ヒスタミン 遊離抑制作用	抗ヒスタ ミン作用	M L R 抑制作用	P c - D T H 抑制作用
	(M)	(M)	(M)	(mg/kg) (p.o.)
	$1 \times 10^{-7}$ $1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$ $3 \times 10^{-6}$	10
実施例 5	60.2 101.6	0.2	10.8 24.9	26.4
実施例 13	78.5 94.6	12.2	20.3 39.5	49.2

【0050】これらの結果から、本発明の化合物は、I型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用（細胞性免疫）を有することが認められた。

【0051】

【発明の効果】本発明の新規なベンジリデン誘導体は、

アレルギー反応抑制作用を有し、特にI型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応抑制作用を有するため、即時型、遅延型両方のアレルギー疾患の治療剤として医薬産業上有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 31/425

C 0 7 D 417/06

識別記号

A D A

3 1 7

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 31/425

C 0 7 D 417/06

技術表示箇所

A D A

3 1 7